Über die Glykoside der Blüten von Linaria vulgaris:

Die Konstitution des Linarins und des Pektolinarins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt von der Philosophischen Fakultät der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Yun Hsi Wu
aus Kwei-chow (China)

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1935
Tag der Promotion: 5. Februar 1936

Jena 1935

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G. m. b. H., Jena

601

Referenten: Dozent Dr. Dr. habil. K. W. Merz
Professor Dr. C. Mannich

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

Die Inhaltsstoffe der Blüten des Leinkrautes, Linaria vulgaris L. (Scrophulariaceen), das in der Volks- und Schulmedizin, besonders in früheren Zeiten, eine Rolle spielte [1]), wurden zuerst von *Walz* [2]) und dann etwas eingehender von *Schlagdenhauffen* und *Reeb* [3]) untersucht, die darin eine Säure (Linarsäure) nachgewiesen haben wollen. *T. Klobb* [4]) stellte dann als erster für diese angebliche Linarsäure die Formel $C_{14}H_{16}O_7$ auf, beobachtete, daß sie bei thermischer Zersetzung nach Karamel riecht und beim Behandeln mit Fehlingscher Lösung eine cumarinähnlich riechende Substanz vom Schmp. 36,5° und der Formel $C_9H_{10}O_2$ gab, die er Linarodin nannte. Dieses Spaltprodukt reagierte neutral, reduzierte ammoniakalische Silberlösung und war mit Wasserdämpfen leicht flüchtig. In einer weiteren Mitteilung [5]) stellte *Klobb* dann fest, daß die Linarsäure von *Schlagdenhauffen* und *Reeb* in Wirklichkeit ein Glykosid ist und gab ihr nunmehr den Namen *Linarin*. Bei der Spaltung dieses Glykosides, dem die Formel $C_{50}H_{50}O_{25}$ zuerteilt wurde, fand er zwei Phenole (Linarphenol und Anhydrolinarphenol), denen er die Formeln $C_{19}H_{14}O_7$ bzw. $C_{19}H_{12}O_6$ gab, und zwei Moleküle eines Zuckers, von dem er annimmt, daß es sich um eine Hexose handelt. Außerdem isolierte er ein zweites amorphes Glykosid, das sogenannte *Pektolinarin* ($C_{50}H_{52}O_{26}$), welches nach seinen Angaben ein Molekül Wasser mehr enthält als das Linarin, beim Kochen mit Wasser zum Teil in dieses übergehen soll und bei der Hydrolyse dieselben Genine (Linarphenol und Anhydrolinarphenol) gibt wie das Linarin. In einer dritten Mitteilung [6]) schließlich kommt *Klobb* im wesentlichen zu dem Ergebnis, daß sowohl Linarin wie Pektolinarin in je einer α- und β-Modifikation existieren: die natürlichen α-Formen sollen durch Behandeln mit n-Kalilauge in die β-Formen übergehen. Die β-Modifikation des Linarins soll bei der Spaltung ausschließlich Anhydrolinarphenol, die des Pektolinarins dagegen nur Linarphenol

---

1) Näheres vgl. L. Kroeber: Das neuzeitliche Kräuterbuch, Stuttgart 1934, S. 225.
2) Jahresberichte für Pharmazie 1853, 43.
3) Journal der Pharmacie d'Alsace-Lorraine 1901—1902; C. r. **138**, 763 (1904).
4) Bullet. Soc. Chim. **35**, 210 (1906).
5) C. r. **145**, 331 (1907).
6) Bullet. Soc. Chim. de France (4) **3**, 858 (1908).

geben. Die Anwesenheit von Hydroxylgruppen in den beiden Geninen bewies er durch die Darstellung von Tri(?)acetyl- bzw. Dibenzoylderivaten.

Weitere Untersuchungen über die Glykoside lagen bisher nicht vor. Es erschien nicht uninteressant, diese ganzen Verhältnisse nachzuprüfen, besonders da die Vermutung ausgesprochen worden ist[7]), daß die Linaria-Glykoside zu denen der Digitalis in Beziehung stehen. Auch *Dragendorff*[8]) gibt an, daß die *blühende* Pflanze als Diureticum und gegen Hydrops verwendet wird.

Aufarbeitung der Droge.

Die grobgepulverten Blüten werden mit Äther entfettet, aus dem Ätherrückstand läßt sich der schon von *Klobb* (l. c.) und *Schmid* und *Rumpel*[9]) beschriebene Kohlenwasserstoff Hentriakontan ($C_{31}H_{64}$) isolieren. Die anschließende Extraktion der Blüten mit Alkohol ergibt nach dem Einengen des alkoholischen Auszugs eine tiefdunkle gallertartige Masse, die, wie im experimentellen Teil näher beschrieben, gereinigt wird und aus der man rund 0,4% Linarin und rund 1,2% Pektolinarin (bezogen auf das Drogengewicht) rein erhalten kann.

I. Linarin.

$C_{28}H_{32}O_{14} \cdot H_2O$.

Dieses Glykosid stellt feine farblose Nädelchen dar, die beim raschen Erhitzen bei 265° unter Zersetzung schmelzen und sich auffallend schwer in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln lösen. In Nitrobenzol, Phenol, Anilin und Pyridin ist das Glykosid leicht löslich, ebenso in konz. Mineralsäuren und Laugen, und zwar mit gelber Farbe. Seine Lösung in Essigsäure dreht stark nach links $[[\alpha]_D^{18^\circ} = -100{,}1^\circ]$ und zeigt nach dem Verdünnen mit Wasser eine tiefdunkelgrüne Eisenchlorid-Reaktion.

Beim Versuch, das Molekulargewicht des Linarins in Phenol kryoskopisch zu bestimmen, wurde in mehreren Versuchen stets nur etwa die Hälfte des errechneten Wertes gefunden. Es ist bekannt, daß bei Verwendung von wasserfreien Lösungsmitteln und speziell Phenol, bei der Molekulargewichtsbestimmung von Glykosiden zu niedrige Werte gefunden werden. *Seel* und *Kelber*[10])

7) Klobb (a. a. O.).
8) Die Heilpflanzen, Stuttgart 1898, S. 602/03.
9) Monatshefte f. Chemie **56**, 97 (1930).
10) B. **49**, 2364 (1916).

geben z. B. an, daß man beim Aloin und ebenso bei seinen Oxydationsprodukten bei der Molekulargewichtsbestimmung nach *Beckmann* in Phenol stets die Hälfte des berechneten Wertes findet.

Die Molekulargröße wurde deshalb in der Weise bestimmt, daß man sie für das in organischen Lösungsmitteln recht leicht lösliche Hepta-azetyl-linarin festlegte. Hierbei ergaben direkte kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol und solche nach *Rast* brauchbare Werte (Ber. 886,4; Gef. 831,5). Außerdem läßt sich aus der Azetylbestimmung dieser Substanz, unter Berücksichtigung des experimentell gefundenen Molekulargewichtes, ebenfalls mit ausreichender Genauigkeit das Molekulargewicht des Linarins berechnen (Ber. 610,—; Gef. 612,9).

Abgesehen von den später bei der Spaltung des Linarins erhobenen Befunden, konnte also schon jetzt festgestellt werden, daß man Linarin, entgegen den Angaben von *Klopp* (l. c.), weder die Formel $C_{14}H_{16}O_7$ noch die von ihm später angegebene $C_{50}H_{50}O_{25}$, sondern vielmehr die Formel $C_{28}H_{32}O_{14}$ zukommt.

Bei der

Spaltung des Linarins,

die man am besten nach der im Versuchsteil beschriebenen Art mit starker Salzsäure durchführt, läßt sich in der Mutterlauge des kristallisierten Genius Glukose neben Rhamnose nachweisen.

Die jodometrische Gesamtzuckerbestimmung ergab (auf Glukose berechnet) einen Wert von 52%, während die Theorie für 2 Mol. Hexose 54,6% fordert. Im Gärungsversuch wurde weiterhin festgestellt, daß vom Gesamtzucker 47,1% vergärbar (Glukose) sind. Schließlich konnte aus dem bei der Spaltung anfallenden Zuckergemisch, das keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigte, ein Osazongemisch erhalten werden, welches sich durch Azeton in reines durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt charakterisiertes Rhamnosazon (Schmp. 181°) und Glukosazon (Schmp. 204°) zerlegen ließ.

In guter Übereinstimmung mit diesen Befunden wurde der Genin-Anteil des Glykosides bei quantitativer Versuchsanordnung zu 46,4% (Ber. 45,4%) des Glykosids ermittelt.

Demnach erfolgte die Spaltung des Linarins nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Linarin}}{C_{28}H_{32}O_{14}} + 2H_2O \longrightarrow \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Rhamnose}}{C_6H_{12}O_5} + \underset{\text{Linarigenin.}}{C_{16}H_{12}O_5}$$

Linarigenin.

$C_{16}H_{12}O_5$.

Das bei der Hydrolyse des Linarins bereits kristallin anfallende Genin läßt sich nach dem Umkristallisieren aus Azeton und Wasser aus Nitrobenzol rein erhalten. Es stellt dann gelbliche glänzende Nädelchen dar, die unter Abscheidung eines Sublimats bei 262° (Zers.) schmelzen. In Alkohol und Äther ist das Genin ziemlich schwer löslich, in den übrigen organischen Lösungsmitteln (außer Azeton, Nitrobenzol und Pyridin) löst es sich praktisch nicht. Seine alkoholische Lösung gibt eine sehr starke, schwarzgrüne Eisenchloridreaktion; mit Phenyldiazoniumchlorid erhält man einen prächtig tiefroten Azofarbstoff. Die gelb gefärbte Lösung des Genins in Natronlauge wird auf Zusatz von Natriumamalgam kirschrot.

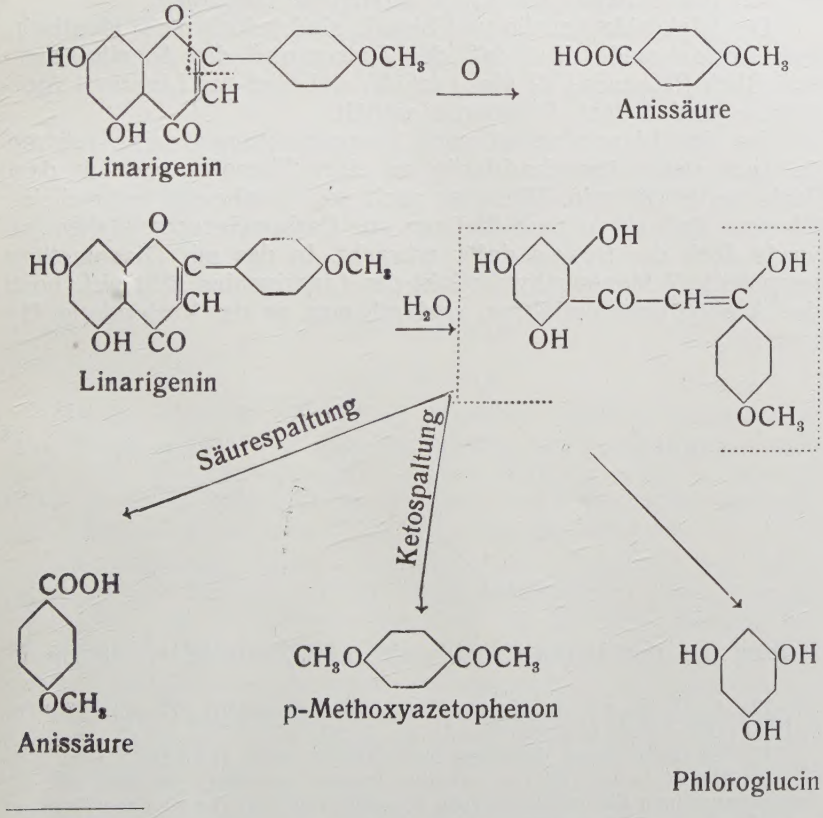
Versuche, das Genin mit Hilfe von Palladium-Bariumsulfat oder Platinoxyd bei gewöhnlichem Druck zu hydrieren, verliefen negativ.

Von den im Genin enthaltenen fünf Sauerstoffatomen liegt eins als Methoxylgruppe, zwei als phenolische Hydroxylgruppen vor. Man erhält nämlich leicht auf die übliche Art ein gut kristallisiertes Diazetyl- und ein Dibenzoyl-Derivat. Wenn man das Genin mit Diazomethan methyliert, wird nur *ein* Phenylhydroxyl methyliert. Daraus wurde, zunächst als Arbeitshypothese, der Schluß gezogen, daß ein Phenylhydroxyl in ortho-Stellung zu einer Carbonylgruppe steht, während das fünfte Sauerstoffatom als Ringsauerstoffatom vorliegen dürfte, um so mehr, als das entmethylierte Genin in essigsaurer Lösung beim Einleiten von HCl-Gas ein dunkelgelbes Oxoniumsalz liefert. Die — zunächst nur hypothetisch angenommene — Carbonylgruppe reagiert nicht mit den üblichen Reagenzien. Daraus wurde geschlossen, daß ein γ-Pyron vorliegt, um so mehr, als mit n/10-Natronlauge keine Aufspaltung des Pyronringes erzielt werden konnte.

Diese Annahmen wurden durch den *oxydativen Abbau und die Alkalispaltung* des Linarigenins voll bestätigt. Bei der Oxydation mit hochprozentigem Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung konnte *Anissäure* gefaßt werden, die durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, durch Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast* und durch Titration identifiziert wurde. Damit war diejenige Hälfte des Moleküls, welche die Methoxylgruppe trägt, charakterisiert. Behandelt man das Genin in einer Wasserstoffatmosphäre mit Kalilauge, so läßt sich außer Anissäure *p-Methoxy-azeto-*

phenon [11]) und *Phloroglucin* fassen. Das p-Methoxyazetophenon wurde sowohl durch seinen Schmelzpunkt und den Mischschmelzpunkt mit einem synthetisch hergestellten Präparat wie auch durch die Übereinstimmung der Semikarbazone dieser beiden Substanzen und durch eine Methoxylbestimmung als solches erkannt. Das *Phloroglucin* ließ sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, auch seines Trinitroproduktes, identifizieren. Als Nebenprodukt wurde Ameisensäure nachgewiesen, die daran erkannt wurde, daß sie die bekannte Reduktionswirkung gegen Quecksilber(2)salze und Kaliumpermanganat und die Resorzin-Schwefelsäureprobe gab.

Diese Befunde lassen sich schematisch in folgender Weise zusammenfassen:



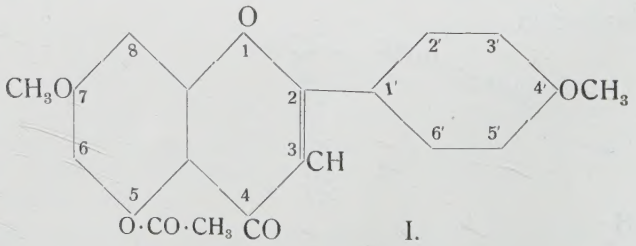
11) Dieses Spaltprodukt ist dasselbe, was Klobb Linarodin (s. S. 1) nannte.

Wenn die angeführte Formel für das Linarigenin richtig ist, so wäre es mit dem Genin des aus Robinia pseudoacacia isolierten Glykosids Acaciin, dem *Acacetin*[12]), identisch. Die tatsächliche Übereinstimmung des Linarigenins mit dem Acacetin ergab sich durch die Gleichheit ihrer funktionellen Derivate.

Zwar gibt *Hattori* (l. c.) für das Dibromacacetin einen Schmelzpunkt von 254—255° an, während für das Dibromderivat des Linarigenins der Schmp. 257° gefunden wurde. Andererseits liegt der Schmelzpunkt des Diazetyllinarigenins 3° niedriger als der des Diazetylacacetins (200° gegen 203°), die Schmelzpunkte der zwei Dibenzoylderivate liegen nur 1° (200—201°) auseinander. Im übrigen jedoch stimmen die jeweiligen Derivate beider Genine vollkommen überein, die Monomethyläther zeigen, auch hinsichtlich des Schmelzpunktes, vollkommene Gleichheit.

Die Glykoside Acaciin und Linarin sind jedoch nicht identisch, denn *Hattori* stellte fest, daß der Zuckeranteil des Acaciins ausschließlich Rhamnose (2 Mol.) ist[13]), während das Linarin 1 Mol. Glukose und 1 Mol. Rhamnose enthält.

Da das Linarin selbst noch Phenolreaktionen zeigt, müssen die Zuckerreste disaccharidartig an *einer* Phenolgruppe mit dem Genin verknüpft sein. Wenn es auch von vornherein wahrscheinlich war, daß sie in para-Stellung zur Carbonylgruppe stehen, so wurde doch der Beweis dafür erbracht. In das mit Diazomethan hergestellte 7-Monomethylprodukt des Linarigenins läßt sich noch eine Azetylgruppe einführen, wodurch man zu der Verbindung (I) kommt:



I.

Spaltet man das Hepta-azetyllinarin *nach Zemplén*[14]) mit Brom-

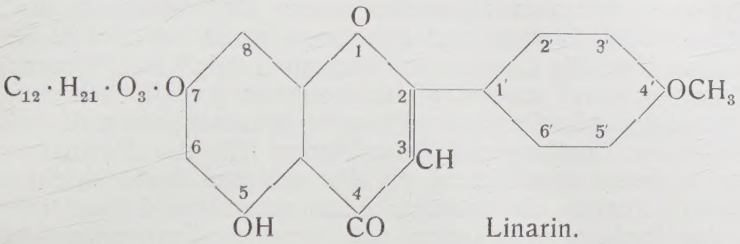
12) A. G. Perkin: Journ. Chem. Soc. (London) **77**, 423 (1900); S. Hattori: Acta phytochimica II, No. 3, 99 (1925).

13) Es bleibt dann allerdings unerklärlich, wieso Hattori vom Acaciin ein Hepta-azetylderivat erhalten konnte, allerdings stimmen die von ihm angegebenen Elementaranalysen ebensogut auf ein Hexa-azetylacaciin.

14) B. **61**, 2486 (1928).

wasserstoff-Eisessig und methyliert das entstandene, nicht kristallisierbare 5-Mono-azetyl-linarigenin direkt mit Diazomethan, so erhält man ein Monomethyl-monoazetyl-linarigenin, das mit (I), wie durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt gezeigt wurde, identisch ist.

Das Glykosid Linarin hat also entgegen den Angaben früherer Untersucher die Formel $C_{28}H_{32}O_{14}$ und besitzt die Konstitution:



Linarin.

Es ist nahe verwandt mit den Glykosiden *Acaciin* (aus Robinia pseudoacacia) und *Apiin* [15]) (aus Petroselinum sativ.), welches keine Methoxylgruppe und als Zuckerkomponente Apiose und Glukose enthält.

II. Pektolinarin.

$C_{29}H_{34}O_{15}$.

Dieses Glykosid, das nur in amorphem Zustand gefaßt werden konnte, wurde aus den Mutterlaugen des Linarins erhalten. Auch hier wurden wesentlich andere Befunde erhoben, als sie *Klobb* (a. a. O.) mitgeteilt hat. So wenig wie beim Linarin kommen von diesem Glykosid zwei Formen (α- und β-Form) vor.

Im Gegensatz zum Pektolinarin selbst kristallisiert seine Hepta-azetylverbindung ausgezeichnet. Ihr Molekulargewicht ergab sich zu 916, die Elementaranalyse und die Azetylbestimmung ergaben Werte, die gleichfalls für die Formel $C_{29}H_{27}O_{15}(CH_3CO)_7$ passen. Das Azetylderivat dreht nach links $[\alpha]_D^{18} = -68{,}5^0$.

Mehrere Versuche, aus dem azetilierten Glykosid durch Verseifen mit Alkalien oder Säuren kristallisiertes Pektolinarin zu erhalten, schlugen fehl.

---

15) E. Vongerichten: B. **33**, 2904 (1900).

Schon die recht ähnliche Drehung des Hepta-azetyl-linarins ($[\alpha]_D^{18} = -70{,}82$) und mit der des Hepta-azetyl-pektolinarins ($[\alpha]_D^{18} = -68{,}5^0$) schien darauf hinzuweisen, daß die Zuckerkomponente beider Glykoside recht ähnlich und daß auch die Genine nicht sehr verschieden sein dürften.

Das bei der *Spaltung des Pektolinarins* mit 38%iger Salzsäure anfallende Zuckergemisch, das 60% (auf Glukose berechnet 58%) des Glykosids ausmacht, erwies sich wiederum als aus gleichen Teilen Glukose und Rhamnose bestehend. Die Anwesenheit eines Moleküls Glukose wurde diesmal durch die Differenz der Drehung vor und nach der Vergärung aufgezeigt, während aus der vergorenen Zuckerlösung Rhamnosazon isoliert wurde.

Bei der *Spaltung des Pektolinarins* fällt das Genin in sehr guter Ausbeute kristallin an, es läßt sich aus Azeton leicht analysenrein erhalten. Es schmilzt dann scharf bei 215—216°) [16]). Aus den Analysen geht hervor, daß dem Pektolinarigenin die Formel $C_{15}H_8O_4(OH_3)_2$ zukommt. Schon aus Analogiegründen war es sehr wahrscheinlich, daß auch dieses Genin ein Flavon sein dürfte.

Pektolinarigenin.
$C_{17}H_{14}O_6$.

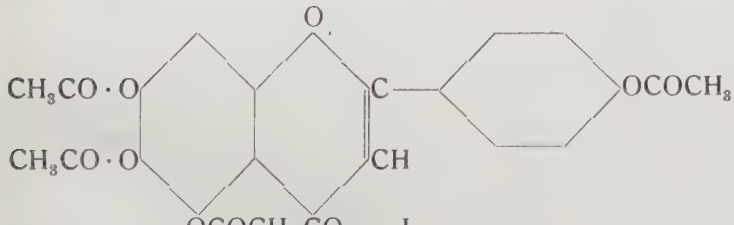
Erst in diesem Zeitpunkt der Untersuchung war es infolge der Tatsache, daß *Schmid* und *Rumpel* (l. c.) in ihren beiden Arbeiten: „Über das Anthochlor von Linaria vulgaris" und „Die Konstitution des *Farbstoffes* der Leinkrautblüten" aus nicht ersichtlichen Gründen die Bezeichnungen Linarin und Pektolinarin nicht erwähnen und die früheren Arbeiten über die Linaria-Glykoside nur insoweit zitieren, als sie angeben, daß schon „*Klobb* und *Fandre* [17]) bei der Extraktion der ganzen (?) Pflanzen Mannit fanden", möglich, die Untersuchungen dieser beiden Forscher aufzufinden [18]). Einmal ist *Schmid* und *Rumpel* entgangen, daß die Linariablüten *zwei* Flavonglykoside, nämlich Linarin und Pektolinarin, enthalten, zum anderen haben sie auch nicht bemerkt, daß das von ihnen erwähnte Glykosid, das nach ihren eigenen Angaben als Zuckerkomponenten Glukose und Methylpentose enthält, das-

16) Schmid und Rumpel geben für diese Substanz den Schmp. 200° bzw. 201° an. Monatshefte f. Chem. **57**, 421 (1931) und ebenda **60**, 8 (1932).

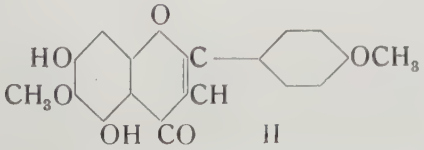
17) Ohne Literaturzitat.

18) Bedauerlicherweise sind diese beiden Arbeiten im Chemischen Zentralblatt auch unter den Stichworten Linaria und Leinkraut nicht aufzufinden.

selbe ist, was *Klobb* schon Jahre früher als Pektolinarin bezeichnete und daß die erwähnte Methylenpentose Rhamnose ist. Die Beweisführung für die Konstitution des Pektolinarigenins wird von *Schmid* und *Rumpel* gewissermaßen per exclusionem geführt: Sie entmethylierten den „Linariablütenfarbstoff" mit Jodwasserstoff und unterwarfen dieses demethylierte Produkt dem alkalischen Abbau, bei dem sie p-Oxybenzoesäure und p-Oxy-azetophenon isolieren konnten. Ein Tetraazetylprodukt des demethylierten „Blütenfarbstoffs" stimmte mit dem Tetraazetylderivat des Scutellareins (I) überein. Die Stellung der Methoxylgruppen in Pektolinarigenin bestimmten *Schmid* und *Rumpel* in der Weise, daß sie zuerst annahmen, daß das Pektolinarigenin in Stellung 4′ methyliert sein dürfte. Daß die zweite Methylgruppe an $C_{(6)}$ sitzt, ergab sich für diese Forscher aus der Beobachtung, daß die Diazetylverbindung dieser synthetisch hergestellten Substanz (II) mit dem Diazetylderivat des Pektolinarigenins übereinstimmt und der Mischschmelzpunkt keine Depression zeigt. Die Unterschiede der Schmelzpunkte des Genins von *Schmid* und *Rumpel* (Schmp. 201°)



I



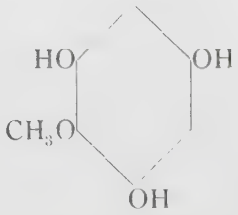
II

und der nach einem nicht ganz eindeutigen Reaktionsverlauf [19]) erhaltenen Vergleichssubstanz (II) (Schmp. 218°) werden von *Schmid* und *Rumpel* durch die Annahme eines Dimorphismus erklärt [20]). Diese Annahme konnte durchaus nicht bestätigt werden. Die entsprechenden Präparate der beiden Forscher sowie auch ihr „Blütenfarbstoff" vom Schmp. 201° waren nicht ganz rein.

---

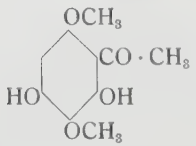
19 Wessely und Moser (Monatshefte für Chemie **56**, 97 [1930] kondensierten 4, 6-Dioxy-2, 5-dimethoxy-azetophenon (A) mit Anissäureanhydrid und Kaliumanisat und erhielten in den meisten Fällen eine Substanz $C_{17}H_{14}O_6$

Bei dieser Sachlage schien es nicht unnötig, einen anderen eindeutigen Konstitutionsbeweis für das Pektolinarigenin zu führen. Bei der *Alkaliabspaltung des Pektolinarigenins* entsteht neben Anissäure, p-Methoxy-azetophenon und Ameisensäure 1, 3, 5-Trioxy-2-methoxybenzol (III), das unter dem Namen *Iretol* schon wiederholt als Spaltungsprodukt von Flavonen und Isoflavonen (Irigenin [21]), Tectorigenin [22]) und Wogenin [23])) beschrieben ist. Dadurch, daß *Iretol* als Spaltungsprodukt auftrat, können dem Pektolinarigenin nur die Formeln (IV) oder (V) zukommen.

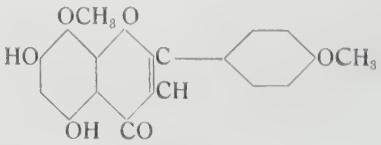


III

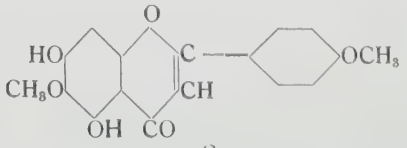
(in einem von 8 Versuchen auch $C_{18}H_{16}O_6$), für die sie die Konstitution (B) oder (C) diskutieren, ohne eine endgültige Entscheidung zu treffen.



A



B



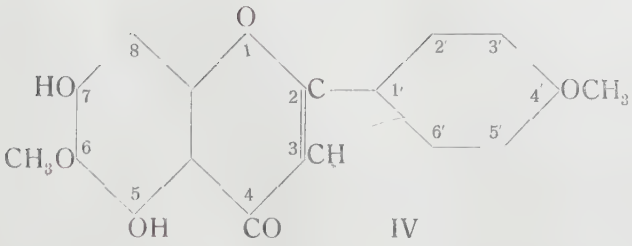
C

20) Monatshefte für Chemie **60,** 14 (1930) ...„Der Schmelzpunkt des synthetischen Dimethyläthers lag nach der Rückgewinnung aus seinem Azetylprodukt bei 201°...“ und weiter: „Seine (des bei 218° schmelzenden Dimethyläthers) Umwandlung gelingt auch durch wiederholtes Schmelzen (!); schon nach dem ersten Wiederholen des Schmelzpunktes sinkt dieser von 218° an allmählich, um dann nach mehrfacher Wiederholung schließlich bei 201° konstant zu bleiben.“

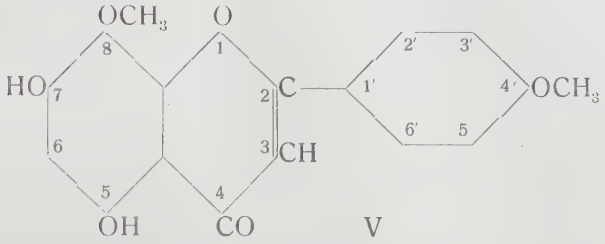
21) de Laire und Tiemann: B **26,** 2015 (1893).

22) B. Shibata: Journ. Pharm. Soc. Japan (1927), No. 543 S. 61.

23) S. Hattori und K. Hayashi: B **66,** 1279 (1933).



IV



V

Die Entscheidung, ob (IV) oder (V) die Konstitution des Pektolinarins widergibt, kann am einfachsten dadurch erbracht werden, daß man das Genin erschöpfend methyliert. Läge ihm Formel (V) zugrunde, so müßte das entsprechende Methylisierungsprodukt bei 207—208° schmelzen [24]). Tatsächlich schmilzt es aber in Übereinstimmung mit den Angaben von *Robinson* [25]) bei 162° und zeigte mit einem von Herrn Professor *Robinson,* Oxford, liebenswürdigerweise überlassenen, auf eindeutigem Wege synthetisch hergestellten 4′, 5, 6, 7-Tetramethoxy-flavon keine Schmelzpunktsdepression.

Damit ist nun einwandfrei bewiesen, daß die Konstitution des Pektolinarigenins die eines 5, 7-Dioxy-4′, 6-dimethoxyflavons (IV) ist, wie auch von *Schmid* und *Rumpel* (l. c.) angenommen worden ist.

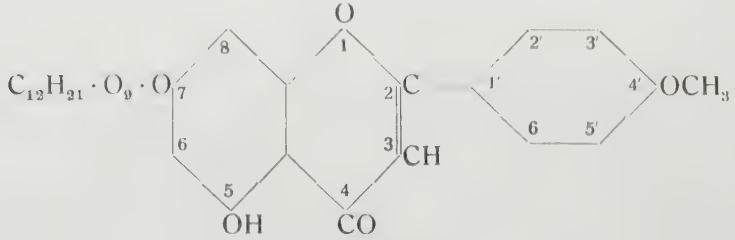
Hinsichtlich der Verknüpfungsstelle zwischen den Zuckeranteilen Rhamnose und Glukose des Pektolinarins läßt sich schon durch den positiven Ausfall der Eisenchloridreaktion beim Glykosid sagen, daß beim Pektolinarin wie beim Linarin beide Zucker disaccharidartig an ein und derselben Hydroxylgruppe verankert sein müssen. Verschiedene Versuche, das Pektolinarin mit Di-

24) Wessely und Moser: Monatshefte f. Chemie **56,** 99 (1930).

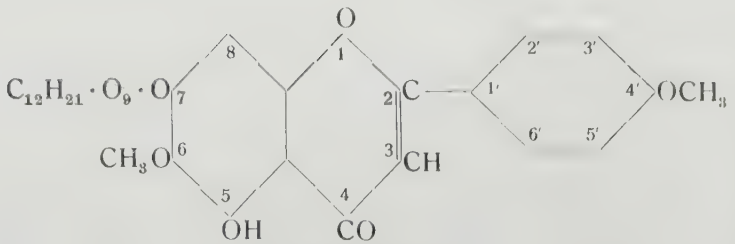
25) Robinson und Schwarzenbach: Journ. Chem. Soc. London 1930, 3822.

methylsulfat erschöpfend zu methylieren, um dann nach der Hydrolyse das monomethylierte Genin zu fassen und auf diesem Weg die Stellung des Zuckers zu klären, ergaben unerfreuliche Resultate. Deshalb wurde auch hier der beim Linarin beschrittene Weg eingeschlagen: das Hepta-azetyl-pektolinarin wurde mit Bromwasserstoff-Eisessig gespalten; das entstehende Monoazetylderivat kristallisiert in glänzenden gelben Nädelchen vom Schmp. 195°, die eine braune Eisenchloridreaktion zeigen. Nach dem Methylieren mit Diazomethan entsteht ein 4′, 6, 7-Trimethoxy-5-azetoxy-flavon, das mit einem Präparat, welches man aus Pektolinarigenin durch Diazomethan-Methylierung und anschließende Azetylierung gewinnen kann, vollkommene Übereinstimmung zeigt.

Das Pektolinarin ist also ein in Stellung 6 methoxyliertes Linarin; die Formeln für die beiden Glykoside der Linariablüten sind:



Linarin.



Pektolinarin.

Praktischer Teil.

Aufarbeitung der Linariablüten.

5 kg aus dem Handel bezogene Lianriablüten werden scharf getrocknet, grob gemahlen und im Soxleth solange mit Äther behandelt, bis dieser farblos abläuft und eine Probe beim Eindunsten keinen Rückstand mehr hinterläßt. Beim Abdampfen des Äthers hinterbleibt ein dunkelgrünes, dickflüssiges Öl. Es wird mehrmals mit Azeton ausgekocht, welches die Verunreinigungen aufnimmt und das Öl schließlich als farblose, in Blättchen erstarrende Masse zurückläßt. Diese Substanz zeigt nach dem Umkristallisieren aus Äther oder Essigester die schon von *Schmid* und *Rumpel* [1]) angegebenen Löslichkeitsverhältnisse, das Molekulargewicht und den Schmelzpunkt (68°) des Hentriakontans.

3,023 mg Sbst.: 4,00 mg CO_2; 9,48 mg H_2O.
$C_{31}H_{64}$: Ber. C 85,32 H 14,67.
Gef. C 85,53 H 14,81.

Mol.Gew.: 0,0134 g Sbst.: 0,1276 g Kampfer: $\Delta = 10{,}0°$.
Ber. 436,5 Gef. 423.

Nachdem das Material an der Luft getrocknet ist, wird in gleicher Weise mit denaturiertem Alkohol völlig ausgezogen, wobei eine nicht unerhebliche Menge Mannit anfiel. Beim Erkalten scheidet sich aus dem auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeengten Alkohol eine braunschwarze, gallertige Masse ab, die am besten auf Glassinternutschen abgesaugt wird. Zur Reinigung wird dieses Magma zuerst einmal aus der hinreichenden Menge denaturiertem Alkohol umgelöst, wodurch es seine Klebrigkeit verliert, und dann in noch feuchtem Zustand in heißem Wasser gelöst. Beim Erkalten scheidet sich daraus eine tiefgrüne Masse ab, die nach dem Absaugen in siedendes Wasser eingetragen und solange gekocht wird, bis keine Alkoholdämpfe mehr entweichen und das sich an der Oberfläche abscheidende Chlorophyll durch Abseihen vollkommen entfernt werden kann. Währenddessen hat sich das eine Glykosid (Linarin) als grauweiße Masse am Boden des Gefäßes abgeschieden [2]). Das rohe Linarin wird noch kochend heiß

1) Monatshefte für Chemie **57**, 421 (1931).

2) Mitunter beobachtet man auch, daß das rohe Linarin sich während der Extraktion der entfetteten Blüten mit Alkohol schon zum Teil abscheidet.

abgenutscht, es wiegt nach dem Trocknen 20 g = 0,4% des Drogengewichts.

Aus der Mutterlauge des rohen Linarins scheidet sich beim Abkühlen eine braune, gelatinöse Masse ab, die sich nicht ohne Schwierigkeit absaugen läßt und das zweite Glykosid (Pektolinarin) darstellt. Ein kleinerer Teil dieses amorphen Glykosids wurde getrocknet, um die Ausbeute berechnen zu können: sie beträgt rund 40 g = 0,8% des Blütengewichtes.

I. Linarin.

Das Roh-Linarin wird, um es von geringen Mengen noch anhaftenden Pektolinarins zu befreien, mit heißem Wasser ausgekocht und dann aus einem Pyridin-Wasser-Gemisch (1:2) wiederholt umkristallisiert.

Das reine Linarin stellt sehr kleine, feine weiße Nädelchen dar, die durch ihre Schwerlöslichkeit auffallen. In Wasser und den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Pyridin, sind sie praktisch unlöslich; sie lösen sich nur in Anilin, Nitrobenzol und Phenol, ohne daraus beim Abkühlen wieder auszukristallisieren. Rasch erhitzt schmilzt Linarin unter Zersetzung bei 256°, beim langsamen Erhitzen werden tiefer liegende Schmelzpunkte gefunden. Das Glykosid kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser, das auch im Vakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd nicht abgegeben wird. In Eisessig wird eine Drehung von $[\alpha]_D^{18} = -100{,}1°$ (0,2754 g Sbst. in 10 ccm Eisessig, $\alpha = -2{,}6°$) beobachtet.

In konzentrierten Mineralsäuren löst sich Linarin mit gelber Farbe; seine Lösung in Eisessig färbt sich auf Zusatz von wenig Eisenchlorid dunkelgrün.

4,783 mg Sbst.: 9,605 mg CO_2, 2,44 mg H_2O.
4,967 mg Sbst.: 10,015 mg CO_2, 2,510 mg H_2O.
$C_{28}H_{32}O_{14} \cdot H_2O$: Ber. C 55,06 H 5,61.
Gef. C 54,78 H 5,71.
C 54,99 H 5,61.

Mol.Gew. [3]): 0,2145 g Sbst.: 13,702 g Phenol: $\Delta = 0{,}39°$.
Ber. 610,2 Gef. 289.

---

3) Vgl. Theor. Teil S. 4 und Exper. Teil S. 21.

Hepta-azetyl-linarin.

Eine Lösung von 1 g Linarin in 10 g Pyridin bleibt mit 5 g Essigsäureanhydrid 2 Tage stehen und wird dann mit Eisstückchen versetzt. Das sich an der Gefäßwand fest abscheidende Azetylderivat wird aus 70%igem Alkohol umkristallisiert. Das Hepta-acetyl-linarin stellt feine farblose Nadeln vom Schmp. 123 bis 125° dar, die sich in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht lösen. Ausbeute: 75% der Theorie.

Das Azetylderivat enthält wechselnde Mengen Kristallwasser, die es beim Trocknen allmählich verliert. Das letzte Molekül wird im Vakuum bei 80° über Phosphorpentoxyd auch abgegeben.

Das wasserfreie Azetylderivat dreht zu $[\alpha]_D^{20} = -70{,}82°$ nach links (0,4282 g Sbst.: 10 ccm Benzol; $\alpha = -3{,}45°$).

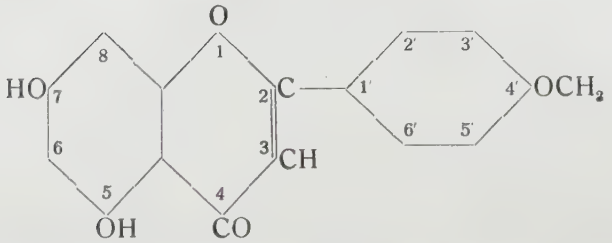
3,455 mg Sbst. (6 St. i. V. über H_2SO_4): 6,85 mg CO_2; 1,75 mg H_2O.
4,804 mg Sbst. (14 St. i. V. über H_2SO_4): 9,625 mg CO_2; 2,40 mg H_2O.
$C_{42}H_{46}O_{21} \cdot 2H_2O$: Ber. C 54,64 H 5,46.
Gef. C 54,07 H 5,67.
C 54,64 H 5,6.
5,590 mg Sbst. (38 St. i. V. über H_2SO_4): 11,415 mg CO_2; 2,705 mg H_2O.
$C_{42}H_{46}O_{21} \cdot H_2O$: Ber. C 55,73 H 5,35.
Gef. C 55,69 H 5,42.
0,1356 g Sbst. (i. V. bei 80° über P_2O_5 bis Gew.-Konst.) 0,2813 g CO_2; 0,0658 g H_2O.
3,427 mg Sbst. (i. V. bei 80° über P_2O_5 bis Gew.-Konst.) 7,120 mg CO_2; 1,62 mg H^2O.
3,060 mg Sbst. (i. V. bei 80° über P_2O_5 bis Gew.-Konst.) 6,370 mg CO_2; 1,43 mg H_2O.
$C_{42}H_{46}O_{21}$: Ber. C 56,86 H 5,23.
Gef. C 56,6 H 5,4.
56,7 5,3.
56,8 5,2.

Zur *Azetylbestimmung* wurde 6 St. getrocknetes Material benutzt:
0,2162 g Sbst. verbr. 15,9 ccm n/10-KOH.
$C_{28}H_{25}O_{14}(CH_3CO)_7 \cdot 2H_2O$: Ber. $(COCH_3)_7 = 32{,}6$
Gef. $(COCH_3)_7 = 31{,}6$.

Aus der Azetylbestimmung wird das *Molekulargewicht des Linarins* gefunden zu 630,9, d. h. für $C_{28}H_{32}O_{14} \cdot H_2O = 612{,}9$.
$C_{28}H_{32}O_{14} \cdot H_2O$: Ber. 610,2.

Molekulargewicht (bis zur Gew.-Konstanz getrocknetes Material):
0,3330 g Sbst.: 16,4196 g Benzol: $\Delta = 0{,}123^0$;
nach Rast:
0,0288 g Sbst.: 0,1725 g Kampfer: $\Delta = 8^0$;
0,0295 g Sbst.: 0,1421 g Kampfer: $\Delta = 10^0$;
0,0171 g Sbst.: 0,1260 g Kampfer: $\Delta = 6{,}5^0$.
$C_{42}H_{46}O_{21}$: Ber. Mol.-Gew. 886,4.
Gef. Mol.-Gew. 824; 836; 830; 836.
Mittelwert: *831,5.*

Spaltung des Linarins.



Linarigenin = Acacetin = 5,7-Dioxy-4'-methoxy-flavon.

Zu einer Aufschwemmung von 5 g Linarin in 100 ccm kochendem Wasser gibt man in der Siedehitze 150 ccm 38%ige Salzsäure langsam zu. Das Glykosid geht allmählich mit gelber Farbe klar in Lösung und nach wenigen Minuten beginnt dann die Abscheidung von gelben, flockigen Kristallgebilden, deren Menge bei weiterem Kochen rasch zunimmt. Nach ungefähr einer halben Stunde ist das Gefäß von einem gelben Kristallbrei angefüllt, den man nach dem vollständigen Erkalten absaugt. Das Genin wird zweimal in Azeton gelöst, in der Hitze vorsichtig Wasser zugegeben und dann noch einmal aus Nitrobenzol umkristallisiert, es bildet dann gelbliche, glänzende Nadeln, die bei 262° unter Zersetzung und Abscheidung eines Sublimats schmelzen. Ausbeute: fast quantitativ.

Das Genin löst sich gut in Azeton, schwerer in Alkohol und Äther, in den übrigen organischen Lösungsmitteln ist es praktisch nicht löslich. Seine alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid tief schwarz-grün gefärbt. Mit Phenyldiazoniumchlorid erhält man auf die übliche Art leicht einen tiefroten, in Essigester, Benzol und Chloroform leicht löslichen Azofarbstoff. In Natronlauge löst sich das Genin mit gelber Farbe, diese Lösung wird auf Zusatz von Natriumamalgam rot.

Beim Versuch, das Genin katalytisch mit Palladium-Bariumsulfat zu hydrieren, wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

3,345 mg Sbst.: 8,29 mg CO_2; 1,33 mg H_2O.
4,338 mg Sbst.: 10,71 mg CO_2; 1,71 mg H_2O.
0,1040 g Sbst.: 0,0758 g AgJ.
3,529 mg Sbst.: 2,725 mg AgJ.

$C_{16}H_{12}O_5$:	Ber. C 67,58	H 4,26	OCH_3	10,9.
	Gef. C 67,59	H 4,45	OCH_3	9,62.
	67,33	4,41		10,4.

Spaltzucker des Linarins.

Die salzsaure Mutterlauge des Linargenins wird im Vakuum auf ungefähr 1/3 eingeengt [4]), dann mit Natronlauge neutralisiert und nach dem Abfiltrieren einiger dunkler Flocken im Vakuum bis zum zähen Sirup eingedunstet. Dieser wird mit absolutem Alkohol heiß ausgezogen, vom ungelösten Natriumchlorid abfiltriert und wiederum zum Sirup eingeengt. Im Verlauf von mehreren Tagen zeigt der Sirup keine Neigung zur Kristallisation. Ein Teil des Sirups, der Dextrorotation aufweist, wird in der üblichen Weise mit Phenylhydrazin behandelt. Ein Teil des entstandenen Osazongemisches löst sich in Azeton, nach dessen Abdunsten es, aus Benzol umkristallisiert, den Schmelzpunkt des Rhamnosazons (181°) aufweist. Der Mischschmelzpunkt mit aus reiner Rhamnose hergestelltem Osazon gibt keine Depression.

Der im Azeton unlösliche Teil des Osazongemisches zeigt nach dem Umkristallisieren aus 60%igem Alkohol den Schmelzpunkt 204°; der Mischschmelzpunkt mit Glukosazon ergab keine Depression.

Ein anderer Teil des Sirups wird in Wasser aufgenommen. Der Gehalt dieser Lösung an *Gesamtzucker* wird jodometrisch (verbr. für 10 ccm der Lösung 7,6 ccm n/10-Jodlösung) zu 0,68% ermittelt (berechnet als Glukose).

Im Gärungssaccharimeter wurde ein Gehalt von 0,32% Glukose ermittelt, so daß 0,36% des Gesamtzuckers auf Rhamnose entfallen.

Quantitative Spaltung des Linarins und quantitative Gesamtzuckerbestimmung.

Eine Lösung von 0,2178 g Linarin in 4 ccm 38%iger Salzsäure bleibt über Nacht im Eisschrank stehen und wird nach Zugabe von

4) Im Destillat ließ sich Methylfurfurol, das von einer Methylpentose (Rhamnose) stammt, mit 38%iger HCl und Azeton, durch die eine himbeerrote Färbung entstand, nachweisen.

8 ccm Wasser eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Das abgeschiedene Genin wird nach dem Absaugen und Nachwaschen bis zum konstanten Gewicht getrocknet und gewogen: 0,1020 g. Das Filtrat wird mit Kalilauge neutralisiert und mit wenig Tierkohle entfärbt. Nach Zusatz von 20 ccm n/10-Jodlösung und 10 ccm n/5-Kalilauge läßt man 20 Minuten stehen und titriert nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure mit n/10-Natriumthiosulfat zurück. Verbr. 12,6 ccm n/10-Jodlösung = 0,1135 g Zucker (als Glukose).

Ber. Genin 45,4% Zucker (Glukose) = 54,6%.
Gef. Genin 46,4% Zucker = 52%.

Dibenzoylverbindung des Linarigenins.

Eine Lösung von 0,5 g Genin in 10 ccm Pyridin bleibt mit 2 g Benzoylchlorid 24 Stunden stehen und wird dann mit Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt stellt nach dem Umkristallisieren aus Benzol farblose feine Nadeln vom Schmelzpunkt 200°[5]) dar.

4,864 mg Sbst.: 13,030 mg CO_2, 1,830 mg H_2O.
$C_{16}H_{10}O_5(C_7H_5O)_2$: Ber. C 73,20 H 4,10.
Gef. C 73,1 H 4,2.
Mol.-Gew.: 0,0087 g Sbst. in 0,1114 g Kampfer: $\Delta = 6{,}8°$.
Ber. 492. Gef. 459.

Diazetylverbindung des Linarigenins.

Eine Lösung von 0,2 g Genin in 5 ccm Pyridin wird mit 0,6 g Essigsäureanhydrid versetzt und 18 Stunden stehengelassen. Nach Zusatz von 40 ccm Wasser scheidet sich das Azetylierungsprodukt fest ab und stellt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 200°[6]) dar. Ausbeute: 0,21 g.

0,2327 g Sbst.: 11,92 ccm n/10-KOH (nach Freudenberg).
3,383 mg Sbst.: 8,055 mg CO_2; 1,360 mg H_2O.
$C_{16}H_{10}O_5(C_2H_3O)_2$: Ber. C 65,21 H 4,33 $(CH_3CO)_2$ 23,4.
Gef. C 64,94 H 4,50 $(CH_3CO)_2$ 22,1.
Mol.-Gew.: 0,0128 g Sbst. in 0,1528 g Kampfer: $\Delta = 8{,}6°$.
Ber. 368. Gef. 390.

---

5) Vgl. Hattori, Acta phytochimica **20**, 105 (1925).

6) G. Hattori gibt für diese Substanz Schmp. 203° an, den wir trotz wiederholten Umkristallisierens nicht erreichen konnten (Acta phytochimica Vol. II, No. 3, 99 (1925).

Methylierung des Linarigenins mit Diazomethan.

In eine Lösung von 0,5 g Genin in 50 ccm Azeton wird die aus 5 g Nitrosomethylharnstoff entwickelte Menge Diazomethan in ätherischer Lösung eingeleitet. Nach 24stündigem Stehen wird dasselbe Verfahren noch einmal wiederholt und nach einem weiteren Tag das Azeton-Äthergemisch abdestilliert. Der Rückstand stellt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol gelbliche Nadeln vom Schmp. 170° dar. Er zeigt noch schwache Eisenchloridreaktion.

3,770 mg Sbst.: 5,73 mg AgJ.

$C_{17}H_{14}O_5$: Ber. $(OCH_3)_2 = 20{,}13$.
Gef. $(OCH_3)_2 = 20{,}18$.

Azetylierung des Mono-methoxy-linarigenins.

Eine Lösung von 0,5 g des vorstehend beschriebenen Monomethoxy-genins in 5 ccm Pyridin wird mit 5 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und der Ansatz nach 10stündigem Stehen bei Zimmertemperatur in Eiswasser gegossen. Der farblose kristalline Niederschlag stellt nach dem Umkristallisieren aus 96%igem Alkohol feine Nadelbüschel vom Schmp. 196° dar.

2,640 mg Sbst.: 6,480 mg CO_2, 1,182 mg H_2O.

$C_{19}H_{16}O_6$: Ber. C 67,04 H 4,8.
Gef. C 66,94 H 5,0.

Bromierung des Linarigenins.

Eine Lösung von 0,2 g Genin in der hinreichenden Menge Eisessig wird mit einer Brom-Eisessig-Lösung bis zur eben bestehenbleibenden Gelbfärbung versetzt. Der entstandene Niederschlag (0,22 g) wird aus viel Benzol umkristallisiert und stellt dann tiefgelbe Nadeln vom Schmp. 257° (Zersetzung) dar.

5,012 mg Sbst.: 8,120 mg CO_2, 1,070 mg H_2O.
3,452 mg Sbst.: 2,696 mg AgBr.

$C_{16}H_{12}O_5Br_2$: Ber. C 43,46 H 2,26 Br_2 36,17.
Gef. C 44,18 H 2,39 Br_2 33,22.

Oxydativer Abbau des Genins.

1. *mit Hydroperoxyd:* Anissäure: CH_3O $COOH$

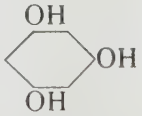
Zu einer Lösung von 0,3 g Genin in 30 ccm 15%iger Kalilauge läßt man 15 ccm 30%iges Hydroperoxyd langsam zutropfen. Die braune Lösung wird unter Erwärmung hellgelb. Nach dreistündigem

Stehen wird mit Schwefelsäure angesäuert, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet, der abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert wird. Der Schmelzpunkt (182°), die ausbleibende Depression des Mischschmelzpunktes mit Anissäure, das Ergebnis der Molekulargewichtsbestimmung und der Titration beweisen, daß Anissäure vorliegt.

Mol.-Gew.: nach Rast: 0,0123 g Sbst. in 0,106 g Kampfer: $\Delta = 31°$;
durch Titration: 0,0851 g Sbst.: 5,54 ccm n/10-KOH.
$C_6H_4(OCH_3) \cdot COOH$: Ber. Mol.-Gew. 152.
Gef. 150; 154

2. *mit Alkali:* a) Anissäure:

b) p-Methoxyazetophenon:

c) Phloroglucin: 

d) Ameisensäure: HCOOH.

Zu 1 g Genin, welches sich in einem mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehenen Langhalskolben befindet, wird unter Durchleiten von Wasserstoff eine Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 12 ccm Wasser zugesetzt. Der Ansatz wird für 200 Minuten im gelinden Sieden erhalten und dann unter Eiskühlung tropfenweise 10 g 50%iger Schwefelsäure zugefügt. Jetzt erst wird die Wasserstoffdurchleitung unterbrochen. Der Inhalt des Reaktionsgefäßes wird abgesaugt und der Rückstand (R) bei gewöhnlicher Temperatur an der Luft getrocknet. Er wird dann in einem kleinen Soxleth mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird zweimal mit je 5 ccm 10%iger Sodalösung und dann noch einmal mit Wasser gewaschen. Aus dieser alkalischen Waschflüssigkeit fällt beim Ansäuern mit Schwefelsäure *Anissäure* aus, die nach dem Umkristallisieren durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert wird.

Die Ätherlösung hinterläßt nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und vorsichtigem Einengen eine angenehm riechende weiße Masse vom Schmelzpunkt 37°, die sich übrigens in geringen Spuren auch im Rückflußkühler des Reaktionsgefäßes findet. Ihr Meth-

oxylgehalt[7]) und die Tatsache, daß der Mischschmelzpunkt der Substanz mit aus Anisol und Essigsäureanhydrid synthetisch hergestelltem p-Methoxy-azetophenon keine Depression aufweist, sowie schließlich die Übereinstimmung ihres Semikarbazons im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (197°) mit dem des synthetischen Vergleichspräparates erwiesen die Substanz als *p-Methoxy-azetophenon.*

Das Filtrat des ursprünglichen Rückstandes (R) wird mit Kaliumkarbonat gegen Lackmus neutralisiert und ungefähr 10 Minuten ein lebhafter Kohlensäurestrom durchleitet. Man nutscht von ausgeschiedenem Kaliumbikarbonat ab und zieht im Perforator mit Äther aus. Der getrocknete und eingedunstete Äther hinterläßt *Phloroglucin,* das durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (219°) und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (165 bis 166°) seines Trinitroderivates identifiziert wurde.

Die im Perforator befindliche Flüssigkeit wird mit Schwefelsäure angesäuert und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Die übergehende Flüssigkeit reagiert sauer und entfärbt Kaliumpermanganat. Beim Kochen des Destillats mit Quecksilber(II)salz scheidet sich graues metallisches Quecksilber ab und weiterhin gibt das Destillat auf Zusatz von wenig Resorcin beim Unterschichten mit konzentrierter Schwefelsäure einen orangefarbenen Ring. Durch diese Reaktion ist *Ameisen*säure nachgewiesen.

Spaltung des Hepta-azetyl-linarins mit Bromwasserstoff-Eisessig[8]).

Eine Lösung von 0,65 g des azetylierten Glykosids in 1,2 ccm Chloroform bleibt nach dem Versetzen mit 6,5 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Verdünnen mit 6,5 ccm Chloroform gießt man in Eiswasser, wobei eine ganz geringe Menge nicht azetyliertes Genin ausfällt. Die abgetrennte Chloroformschicht wird mehrmals mit Eiswasser gewaschen: hierbei scheidet sich jeweils eine Mittelschicht von farblosen Flocken ab, die abgetrennt und zuerst mit ganz wenig Chloroform und nach dem Trocknen mit Wasser gewaschen werden. Diese Substanz, die sich nicht umkristallisieren ließ, zeigte einen unscharfen Schmelzpunkt von ungefähr 150° und gab eine positive Eisenchloridreaktion.

---

7) 2,705 mg Sbst.: 4,15 mg AgJ.

$C_8H_7O\ OCH_3$	Ber.: OCH_3	20,6
	Gef.:	20,3.

8) Vgl. Zemplén: B. **61,** 2486 (1928).

Zu seiner Charakterisierung wurde dieses Spaltprodukt in ätherischer Lösung mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehengelassen. Nach dem Verdunsten des Äthers wurde der Rückstand aus 96%igem Alkohol unter Zusatz von wenig Tierkohle umkristallisiert. Man erhielt feine, farblose Nädelchen, die bei 196° schmolzen und deren Mischschmelzpunkt mit dem früher beschriebenen Monoazetyl-monomethoxy-linarigenin keine Depression gibt.

II. Pektolinarin.

Die bei der Aufarbeitung der Linariablüten anfallende braune, gelatinöse Masse wird unter Zusatz von Tierkohle wiederholt aus viel heißem Wasser umgelöst, sie wird dadurch blaßgelb, ohne ihre amorphe Struktur zu verlieren. Nach dem Trocknen schmilzt sie unter Zersetzung zwischen 240 und 250°. Sie ist in den gleichen Lösungsmitteln, allerdings viel leichter, löslich wie das Linarin. Emulsin und Hefe spalten die Substanz nicht. Zur Charakterisierung wurde zunächst das Azetylderivat hergestellt.

Hepta-azetyl-pektolinarin.

20 g vorgereinigtes, scharf getrocknetes Pektolinarin werden mit 10 g entwässertem Natriumsulfat gut gemischt und mit 100 g Essigsäureanhydrid 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man gießt dann auf Eis, wobei sich ein tiefdunkles Öl abscheidet, das allmählich beim wiederholten Durchkneten mit Eiswasser fest wird. Nach dem Absaugen und nochmaligem Behandeln mit Eiswasser kocht man das Rohprodukt wiederholt mit 80%igem Alkohol aus, aus dem man das Azetylprodukt durch Zusatz von rund 50% Wasser ausfällt. Schließlich löst man die scharf getrocknete Substanz in Äther und erhält sie auf vorsichtigen Zusatz von Petroläther in Form farbloser, mikroskopisch kleiner Kristalle vom Schmp. 134 bis 138° rein. Ausbeute: 5 g. Das Hepta-azetyl-pektolinarin dreht links: $[\alpha]_D^{18} = -68{,}5°$. (0,4468 g Sbst. 10 ccm Benzol, $\alpha = -3{,}48°$.)

2,840 mg Sbst.: 5,865 mg CO_2; 1,36 mg H_2O.

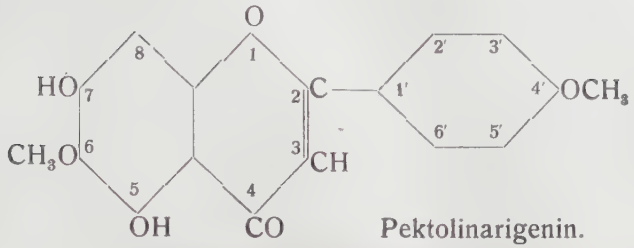
0,3868 g Sbst.: verbr. 29,6 ccm n/10-KOH (nach Freudenberg).

$C_{29}H_{27}O_{15}(CH_3CO)_7$: Ber. C 56,31 H 5,28 $(CH_3CO)_7$: 32,8,
Gef. C 56,32 H 5,36 $(CH_3CO)_7$: 33,2.

Mol.-Gew.: (0,0246 g Sbst. in 0,1074 g Kampfer, $\Delta = 10{,}0°$.)

$C_{43}H_{48}O_{22}$: Ber. 916,4. Gef. 916,2.

Spaltung des Pektolinarins.



Pektolinarigenin.
5,7-Dioxy-4′,6-dimethoxy-flavon.

Das noch feuchte Pektolinarin löst man in der hinreichenden Menge 38%iger HCl, läßt zuerst 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt dann so lange auf dem Wasserbad, bis die Abscheidung einer gelben, mikrokristallinen Masse beendet ist. Nach dem Erkalten verdünnt man mit ungefähr derselben Menge Wasser, saugt das abgeschiedene Genin ab und wäscht es säurefrei. Das nach dem Trocknen grünlich werdende Pulver löst man in der hinreichenden Menge heißem Azeton, entfärbt durch Kochen mit Tierkohle und destilliert dann $^3/_4$ des Lösungsmittels ab. Man gibt vorsichtig so wenig Wasser zu, daß noch keine Trübung entsteht, und läßt auf dem Wasserbad allmählich erkalten. In kurzer Zeit scheidet sich das Genin in feinen gelben Nadeln ab, die man so lange abwechselnd aus Alkohol und verdünntem Azeton umkristallisiert, bis der Schmelzpunkt bei 215—216° liegt.

In Wasser, Benzol, Chloroform und Petroläther ist das Genin unlöslich, es löst sich in Alkohol, Azeton, Äther, Essigester und Nitrobenzol.

3,635 mg Sbst.: 8,675 mg CO_2, 1,470 mg H_2O.
5,938 mg Sbst.: 14,22 mg CO_2, 2,41 mg H_2O.
3,197 mg Sbst.: 4,700 mg AgJ.

$C_{15}H_8O_4(CH_3O)_2$:	Ber. C 64,97	H 4,46	$(OCH_3)_2$	19,74.
	Gef. C 65,1	H 4,5	$(OCH_3)_2$	19,42.
	65,3	4,5.		

Diazetyl-pektolinarigenin [9]).

0,4 g Genin werden mit 0,8 g entwässertem Natriumazetat und 12 ccm Essigsäureanhydrid 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Ohne Rücksicht auf die entstandenen Kristalle wird nach dem Er-

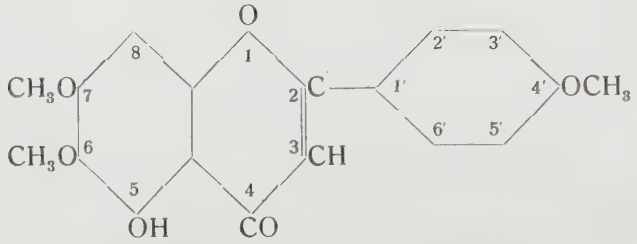
9) Vgl. Monatshefte f. Chemie **60**, 16 (1932).

kalten mit 10 ccm Methanol und dann mit so viel Wasser versetzt, daß das Azetylprodukt vollständig ausfällt. Nach dem Umkristallisieren aus 96%igem Alkohol stellt es farblose Nadeln vom Schmp. 151° dar.

4,720 mg Sbst.: 10,99 mg CO_2, 1,86 mg H_2O.
0,1621 g Sbst. verbr. 8,0 ccm n/10-KOH (nach Freudenberg).
$C_{17}H_{12}O_6(CH_3CO)_2$: Ber.: C 63,3 H 4,52 $(CH_3CO)_2$ 21,6.
Gef. C 63,5 H 4,41 $(CH_3CO)_2$ 21,2.

Methylierung des Pektolinarigenins.

a) Mit Diazomethan:



5-Oxy-4', 6, 7-trimethoxy-flavon.

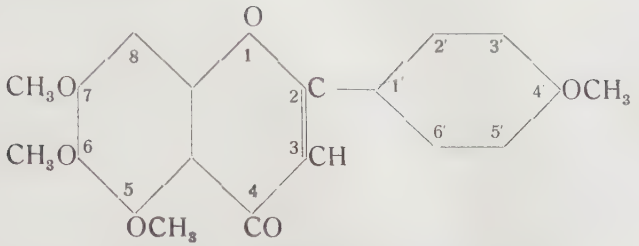
Eine möglichst konzentrierte Lösung von 0,5 g Genin in Azeton läßt man mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung über Nacht stehen, engt dann etwas ein und gibt erneut für 8 Stunden nochmals ätherische Diazomethanlösung zu. Alsdann dampft man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Essigester um. Die blaßgelben Nädelchen schmelzen bei 188° und geben in verdünnter alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid eine schwache Phenolreaktion.

3,332 mg Sbst.: 8,065 mg CO_2, 1,450 mg H_2O.
$C_{18}H_{16}O_6$: Ber. C 65,85 H 4,88.
Gef. C 66,01 H 4,76.

Dieses Trimethoxyflavon (0,2) gibt mit Essigsäureanhydrid (2 ccm) in 4 ccm Pyridin auf die übliche Art ein *Monoazetylprodukt,* das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol oder aus Essigester auf Zusatz von Petroläther in farblosen Blättchen vom Schmp. 168° rein erhalten wird.

2,583 mg Sbst.: 6,114 mg CO_2, 1,183 mg H_2O.
$C_{20}H_{18}O_7$: Ber C 64,87 H 4,9.
Gef. C 64,6 H 5,1.

b) Mit Dimethylsulfat:



4′, 5, 6, 7-Tetramethoxyflavon[10]).

In eine am Rückflußkühler siedende Lösung von 0,5 g Genin in möglichst wenig Azeton (ca. 50 ccm) läßt man gleichzeitig 10 g Dimethylsulfat und 10% mehr als die berechnete Menge 15%iger Natronlauge zutropfen. Das sich tiefdunkel abscheidende Methylierungsprodukt wird nach dem Absaugen und Trocknen fünfmal mit je 15—17 ccm Äther ausgekocht; die ätherischen Auszüge hinterlassen nach dem Verdunsten das Tetramethoxyflavon, welches nach dem Umkristallisieren aus Äther oder Essigester bei 162° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt mit einem von *R. Robinson*[11]) über das 4′, 5, 6, 7-Tetamethoxyflaviniumchlorid synthetisch dargestellten 4′, 5, 6, 7-Tetramethoxyflavon, welches gleichfalls bei 162° schmolz, zeigte keine Depression.

2,911 mg Sbst.: 7,125 mg CO_2, 1,430 mg H_2O.
$C_{19}H_{18}O_6$: Ber. 66,7 H 5,3.
Gef. 66,75 H 5,5.

Zu demselben Tetramethoxyflavon gelangt man mit besserer Ausbeute nach folgendem Verfahren:

Man gibt zu einer alkoholischen Lösung des Genins die berechnete Menge Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung und fällt mit Äther das Kaliumsalz des Flavons aus. Nach dem scharfen Trocknen wird es im Achatmörser mit einem Überschuß von Dimethylsulfat innig verrieben und bleibt über Nacht stehen, wobei die ursprünglich gelbe Farbe in weiß übergeht. Nach dem Behandeln mit Wasser erhält man das Tetramethoxyflavon durch Umkristallisieren aus Essigester rein.

---

10) Vgl. R. Robinson: Chem. Soz., London 1930, 822.

11) Ich bin Herrn Robinson für die liebenswürdige Überlassung dieses Vergleichspräparates zu Dank verpflichtet.

Bestimmung des Gesamtzuckergehalts des Pektolinarins.

Eine Lösung von 0,685 g Pektolinarin in 5 ccm 38%iger HCl läßt man über Nacht im Eisschrank stehen, verdünnt dann mit 15 ccm Wasser und erhitzt auf dem Wasserbad bis zur völligen Ausfällung des Genins. Das Filtrat vom Genin wird mit Natronlauge neutralisiert, mit wenig Tierkohle entfärbt und alsdann der Zucker jodometrisch bestimmt (s. S. 24). Es werden verbraucht 45,47 ccm n/10-Jodlösung, was einem Gehalt von 0,408 g Hexose (berechnet als Glukose) entspricht (1 ccm n/10-Jodlösung = 9 mg Glukose).

Ber. für 2 Mol. Glukose: 58%.
Gef. für 2 Mol. Glukose: 60%.

Nachweis und quantitative Bestimmung der Zuckeranteile im Pektolinarin.

Ein aliquoter Teil der bei der Glykosidspaltung anfallenden wässerig-salzsauren Zuckerlösung wurde mit Bleikarbonat neutralisiert, vom Bleichlorid abgetrennt, mit Tierkohle behandelt und auf 25 ccm aufgefüllt. Diese Lösung zeigte eine Drehung von $\alpha = +0{,}82^0$. Ein Teil der Lösung (15 ccm) wies nach der Gärung eine Drehung von $\alpha = +0{,}11^0$ auf. Aus einem anderen Teil (0,4 ccm) wurde im Lohnsteinschen Gärungssaccharimeter die vergärbare Hexose quantitativ bestimmt und zu 1,2% gefunden. Aus der Differenz der Drehung und dem Prozentgehalt an vergärbarer Hexose ergibt sich die spezifische Drehung dieser Hexose zu:

$$\left[\alpha\right]_D^{18} = \frac{0{,}71 \cdot 100}{1{,}2 \cdot 1} = +59{,}1^0,$$

während für Glukose $[\alpha]_D^{20} = +52{,}5^0$ gefordert wird. Da keine andere vergärbare Hexose eine auch nur ähnliche spezifische Drehung aufweist, muß diese Hexose Glukose sein.

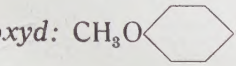
Aus der nach der Vergärung verbleibenden Zuckerlösung wurde ein Osazon hergestellt, dessen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (181°) mit dem Rhamnosazon übereinstimmt.

Die ursprüngliche Zuckerlösung weist, nach dem jodometrischen Verfahren bestimmt, einen Gesamtzuckergehalt von 2,34% auf (2 ccm der Zuckerlösung verbr. 5,19 ccm n/10-Jodlösung).

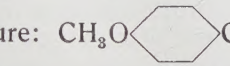
Gesamtzucker:	2,34%
Glukose:	1,20%
Rhamnose:	1,14%,

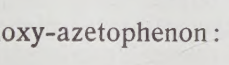
d. h. die Zuckerkomponente besteht aus einem Mol. Glukose und einem Mol. Rhamnose.

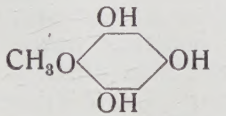
Oxydativer Abbau des Pektolinarigenins.

1. mit Hydroperoxyd:  Anissäure.

Zu einer Aufschwemmung von 0,5 g Genin in 15 ccm Wasser wird tropfenweise 15%ige Kalilauge bis zur völligen Lösung zugegeben. Auf Zusatz von 5 ccm 30%igem Hydroperoxyd tritt schon nach 30 Minuten völlige Entfärbung ein. Nach dem Stehen über Nacht wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der ausgeschiedene Niederschlag in Äther aufgenommen. Der Äther hinterläßt 0,2 g kristallinen Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus Benzol durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (182°) als Anissäure identifiziert wird.

2. mit Alkali: Anissäure: 

p-Methoxy-azetophenon: 

Iretol: 

Ameisensäure: HCOOH.

0,6 g Pektolinarigenin werden in gleicher Weise wie für Linarigenin (S. 22) angegeben mit 10 ccm Wasser und 3 g Kaliumhydroxyd 100 Minuten behandelt. Nach dem Ansäuern mit 50%iger Schwefelsäure wird abgesaugt und der Rückstand (R) genau wie oben beschrieben weiterverarbeitet. Er erweist sich als ein Gemisch von *Anissäure* (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt 182°) und *p-Methoxyacetophenon* (Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des Semikarbazons: 197°).

Das Filtrat des Rückstandes (R) wird mit einem Überschuß von Natriumbikarbonat versetzt, abgesaugt und das Filtrat im Perforator mit Äther extrahiert. Der bei tiefer Temperatur im Vakuum (zur Vermeidung von Verharzung) verdunstete Äther hinterläßt einen Kristallbrei, der beim Behandeln mit Chloroform fest und durch Umkristallisieren aus Essigester und Chloroform rein erhalten wird. Die Substanz zeigt den Schmelzpunkt 186° und gibt mit einem synthetisch [12]) hergestellten *Iretol* keine Depression.

12) Emil Kohnen: Monatshefte f. Chemie **20,** 3926 (1899).

3,455 mg Sbst.: 6,85 mg CO_2, 1,664 mg H_2O.
3,560 mg Sbst.: 5,245 mg AgJ.
$C_7H_8O_4$: Ber. C 53,85 H 5,13 OCH_3 19,87.
Gef. C 54,07 H 5,39 OCH_3 19,45.

Spaltung des Hepta-azetyl-pektolinarins mit Bromwasserstoff-Eisessig [13]).

Eine Lösung von 4 g azetyliertem Glykosid in 15 ccm Chloroform läßt man nach dem Versetzen mit 15 ccm Bromwasserstoff-Eisessig 8 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Man verdünnt dann mit 15 ccm Chloroform und gießt in Eiswasser. Hierbei fällt eine geringe Menge eines Niederschlages aus, der sich als Pektolinarigenin erweist. Die Chloroformschicht wird bis zum Verschwinden der sauern Reaktion mit Wasser gewaschen, das Chloroform getrocknet und auf ein Drittel eingeengt. Beim Versetzen mit Petroläther scheidet sich eine gelbliche, klebrige Masse ab, die noch Phenolreaktion zeigt und durch Umkristallisieren aus verdünntem Azeton in glänzenden gelben Nädelchen vom Schmelzpunkt 195° rein erhalten wird. Diese Substanz wurde in ätherischer Lösung mit Diazomethan methyliert. Man erhält so ein Produkt, das mit dem früher beschriebenen 4', 6, 7-Trimethoxy-5-azetoxy-flavon identisch ist, wie sich durch Übereinstimmung des Schmelzpunktes und Mischschmelzpunktes (168°) ergab.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin angefertigt. Für die Überlassung des Themas und die tatkräftige Unterstützung, die ich jederzeit gefunden habe, spreche ich an dieser Stelle Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. K. W. Merz meinen verbindlichsten Dank aus.

Ebenso bin ich Herrn Prof. Dr. C. Mannich für die ständige Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung zu bleibendem Dank verpflichtet.

---

13) Vgl. Zemplén: B. **61**, 2486 (1928).

Lebenslauf.

Ich, Yun-Hsi W u , wurde am 7. April 1909 als Sohn des Reichstagsabgeordneten Su-Mou W u zu Tsung-Yi in der Provinz Kwei-Chow in China geboren. Besuchte vom Jahre 1921 bis 1925 das Gymnasium zu Tsung-Yi bis zu der Abschlußprüfung. Darauffolgend ab 1926 bis 1930 absolvierte ich als B. S. die philosophische Fakultät an der Tsing-Hua-Universität zu Peiping. Anschließend arbeitete ich ½ Jahr praktisch im „Central Industrial Laboratory" in Nanking und ein Jahr in dem „Bureau of Construction" zu Kwei-Chow. Im Jahre 1932 fuhr ich nach Deutschland und war im Wintersemester 1932/33 im Pharmazeutischen Institut der Berliner Universität tätig. Die Verbandsexamina in Chemie bestand ich im Jahre 1933 und begann meine vorliegende Dissertation, die ich im Sommer 1935 beendete.